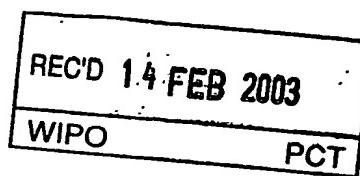


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 01 392.6

Anmeldetag: 16. Januar 2002

Anmelder/Inhaber: Bayer Aktiengesellschaft,
Leverkusen/DE

Bezeichnung: Phenylsulfoxide und -sulfone

IPC: C 07 C, C 07 B, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. November 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

Wallner

PRIORITY DOCUMENT
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH
 RULE 17.1(a) OR (b)

Phenylsulfoxide und -sulfone

Die Erfindung betrifft Phenylsulfoxide und -sulfone und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit.

Die Alzheimersche Krankheit (AD) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch Gedächtnisverlust, Persönlichkeitsstörungen, Sprach- und Orientierungsschwierigkeiten, Entscheidungsschwäche und Antriebslosigkeit. Bis zu 50 % der über 85-jährigen ist von Neurodegeneration betroffen, wobei die Alzheimersche Krankheit die Demenz mit der höchsten Prävalenz ist.

Das histopathologisch auffälligste Charakteristikum der Alzheimerschen Krankheit sind die senilen Amyloid-Plaques, die im Gehirn gefunden werden, und dort vor allem in Bereichen, die mit Gedächtnis und Denken verbunden sind. Der Hauptproteinbestandteil der Plaques ist das β -Amyloid Peptid ($A\beta$, β A4) mit einer Länge von 40-42 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von ca. 4 kilo-Dalton (kDa). $A\beta$ findet sich auch im Plasma und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) von gesunden Individuen, seine Funktion ist aber unbekannt. Bei Alzheimer-Patienten führt eine gesteigerte Produktion des $A\beta$, vor allem der 42 Aminosäuren langen Form, und/oder ein reduzierter Abbau von $A\beta$ zu erhöhten Spiegeln des Polypeptides in Plasma und CSF, gefolgt von einer Oligomerisierung des Peptides und Akkumulation im Gehirn, die schließlich zur Entstehung der Plaques führt. Entweder die Plaques oder Oligomere von $A\beta$ führen schließlich zur Neurodegeneration.

$A\beta$ entsteht durch proteolytische Prozessierung des Amyloid-Vorläuferproteins (Amyloid Precursor Protein, APP) in aufeinanderfolgenden Schritten durch verschiedene Enzyme, die Sekretasen genannt werden. Der letzte Schritt der Generierung von $A\beta$ erfolgt dabei durch die sogenannte γ -Sekretase, die durch Spaltung der Peptidbindung den Carboxy-Terminus von $A\beta$ freisetzt. Weder das Gen, das die γ -Sekretase kodiert, noch das Protein selbst wurden bisher identifiziert. Es muss

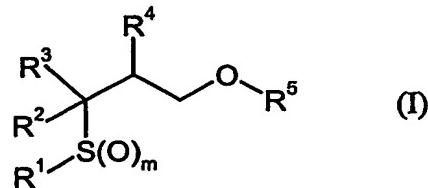
aufgrund der vorliegenden Daten jedoch von der Existenz dieses Enzyms ausgegangen werden (siehe auch M.S. Wolfe, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 2039-2060).

Es besteht also eine medizinischer Bedarf an Substanzen, welche die Entstehung von
5 A β durch proteolytische Prozessierung von APP verhindern.

In CAPLUS 1986, 185969 (JP-A-60252430) und CAPLUS 1988, 21523 (JP-A-62175456) werden substituierte Phenyl-benzylsulfone als Zwischenstufen für die Herstellung von beispielsweise Insektiziden beschrieben.

10 Strukturell andersartige γ -Sekretase-Inhibitoren sind beispielsweise aus Rishton et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 2297-2299 sowie WO 01/77086, WO 01/77144, WO 01/53255 und WO 00/50391 bekannt.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)



in welcher

20 R¹ und R² unabhängig voneinander für Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert ist, stehen,

25 R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen,

m für 1 oder 2 steht,

und

R⁵ für Wasserstoff steht,

5

für einen Rest der Formel CO-NR⁶R⁷ steht,

worin R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl bedeuten, oder
worin die Gruppe NR⁶R⁷ einen über ein Stickstoffatom gebundenen, 4- bis
10-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bedeutet,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Heteroaryl und Heterocyclyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-

15

gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

und wobei Heterocyclyl gegebenenfalls benzo-substituiert ist,

für einen Rest der Formel CO-OR⁸ steht,

worin R⁸ (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet,

20

wobei Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

25

oder

für einen Rest der Formel CO-R⁹ steht,

worin R⁹ (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet,

30

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido,

Cyano, Formamido, Acetamido, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

10 15 Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

20 25 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ehtansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoësäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiiso-

propylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

5 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

15 (C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propanoyl, Butanoyl, Isobutanoyl, Pentanoyl, Isopentanoyl und Hexanoyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind Acetyl und Propanoyl.

20 (C₁-C₆)- und (C₁-C₄)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

25 (C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

(C₁-C₆)-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthiorest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkyl-

thiorest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen.

5 Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

10 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, und Pyridazinyl.

15 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

20 Der über ein Stickstoffatom gebundene, 4- bis 10-gliedrige Heterocycl-Rest steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit 4 bis 10, bevorzugt 5 bis 8 Ringatomen, mit mindesten einem Stickstoffatom, über das der Heterocycl-Rest gebunden ist, sowie mit bis zu 2, vorzugsweise bis zu 1 weiteren Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, und SO₂. Die Heterocycl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische

gesättigte Heterocyclreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

5 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

15 R^1 und R^2 unabhängig voneinander für Phenyl, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und (C_1-C_6)-Alkyl substituiert ist, stehen,

und R^3 , R^4 , m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

25 R^1 für 2-Fluoro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

und R^2 , R^3 , R^4 , m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

30

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

5 R¹ für 2,4-Difluoro-phenyl steht,

und R², R³, R⁴, m und R⁵ die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

10 in welcher

15 R² für 4-Chloro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

und R¹, R³, R⁴, m und R⁵ die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

20 in welcher

25 R² für 4-Chloro-phenyl steht,

und R¹, R³, R⁴, m und R⁵ die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

30 in welcher

35 R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

und R^1 , R^2 , R^4 , m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5 in welcher

R^3 für Wasserstoff steht,

und R^1 , R^2 , R^4 , m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

15 R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

und R^1 , R^2 , R^3 , m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

20 in welcher

R^4 für Methyl oder Ethyl steht,

25 und R^1 , R^2 , R^4 , m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

30 m für 1 steht,

und R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5

in welcher

R⁵ für Wasserstoff oder einen Rest der Formel CO-NR⁶R⁷ steht,
worin R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder Benzyl bedeuten,
oder
worin die Gruppe NR⁶R⁷ einen über ein Stickstoffatom gebundenen, 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bedeutet,

15

und R¹, R², R⁴ und m die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

20

R⁵ für einen Rest der Formel CO-NR⁶R⁷ steht,
worin R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder Benzyl bedeuten,
oder
worin die Gruppe NR⁶R⁷ Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Thiomorpholin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl bedeutet,

25

und R¹, R², R⁴ und m die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

30

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5 in welcher

R¹ für 2-Fluoro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

10 R² für 4-Chloro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

R³ für Wasserstoff steht,

15

R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

m für 1 oder 2 steht,

20

und

R⁵ für einen Rest der Formel CO-NR⁶R⁷ steht,
worin R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder Benzyl bedeuten,

25

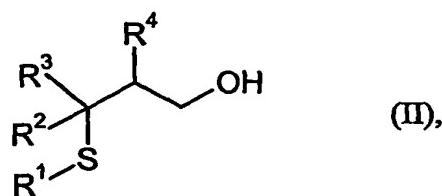
oder

worin die Gruppe NR⁶R⁷ Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Thiomorpholin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl bedeutet.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

5



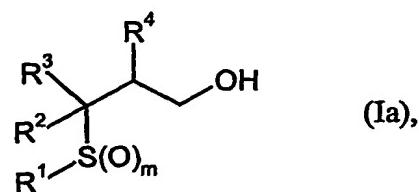
in welcher

R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

10

zunächst mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels wie beispielsweise Peroxiden oder Persäuren, vorzugsweise meta-Chlorperbenzoësäure (mCPBA), in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

15



in welcher

R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben

20

und

m für 1 oder 2 steht,

überführt und diese dann gegebenenfalls in einem Acylierungsschritt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

5

$R^{5a}-X$ (III),

in welcher

R^{5a} die oben angegebene Bedeutung von R^5 mit der Ausnahme von Wasserstoff hat,

10

und

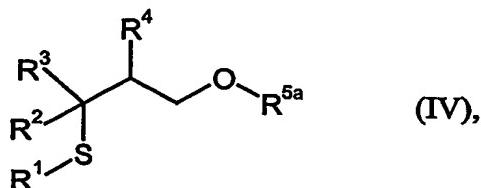
X für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht,

15

umsetzt,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) gegebenenfalls zunächst mit Verbindungen der Formel (III), gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



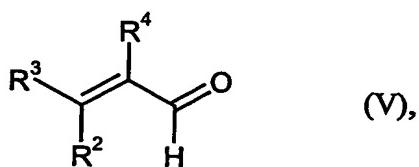
in welcher

25

R^1, R^2, R^3, R^4 und R^{5a} die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und die Verbindungen der Formeln (II) bzw. (IV) dann mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels, vorzugsweise wiederum meta-Chlorperbenzoësäure, umsetzt.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können hergestellt werden, indem man ungesättigte Aldehyde der allgemeinen Formel (V)



in welcher

10

R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst mit einem Thiol der allgemeinen Formel (VI)

15

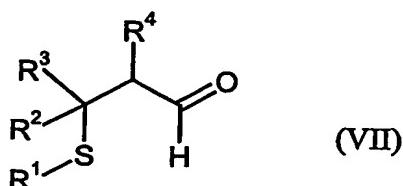
$\text{R}^1\text{-SH}$ (VI),

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

20

in Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



- 25 überführt und diese dann mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie beispielsweise komplexen Metallhydriden, vorzugsweise Natriumborhydrid, umsetzt. Die Ver-

fahrensschritte (V) → (VII) → (II) können dabei unter Isolierung des Zwischenproduktes (VII) oder in einem "Eintopf"-Verfahren durchgeführt werden [vgl. z.B. Y.-H. Chang, H.W. Pinnick, *J. Org. Chem.* 43, 373-374 (1978)].

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (V) und (VI) sind kommerziell erhältlich, bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Verschiedene Methoden zur Acylierung einer Hydroxygruppe für die Einführung der Reste R⁵ [Verfahrensschritte (Ia) → (I) bzw. (II) → (IV)] sind dem Fachmann bekannt oder in der einschlägigen Literatur beschrieben (z.B. Houben-Weyl). Als nützlich hat sich beispielsweise die Umsetzung mit einem Säurechlorid in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base wie z.B. Pyridin erwiesen. Für die Einführung von Carbamoylresten ist beispielsweise die Umsetzung mit para-Nitrophenylchlorformiat und nachfolgende Reaktion des resultierenden Zwischenproduktes mit einem Amin geeignet. Andere Acylierungsmittel wie z.B. Carbonyldiimidazol sind hierfür ebenfalls geeignet. Zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen kann die Acylierung in beiderlei Reihenfolge mit der Oxidation der Sulfid-Gruppierung verknüpft werden, d.h. erst Acylierung und dann Oxidation, oder erst Oxidation und dann Acylierung.

20

Als Lösemittel für den Oxidationsschritt [Verfahrensschritt (II) → (Ia) bzw. (IV) → (I)] eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösemittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid oder Acetonitril.

25

Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan.

Die Oxidation erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+25^{\circ}\text{C}$.

5 Als Lösemittel für den Acylierungsschritt [Verfahrensschritt (Ia) + (III) \rightarrow (I) bzw. (II) + (III) \rightarrow (IV)] eignen sich gleichfalls inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfaktionen, oder andere Lösemittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Pyridin, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Acetonitril oder ein Gemisch dieser beiden Lösemittel.

10 15 Als Base für den Acylierungsschritt eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalikarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium. Bevorzugt ist Pyridin.

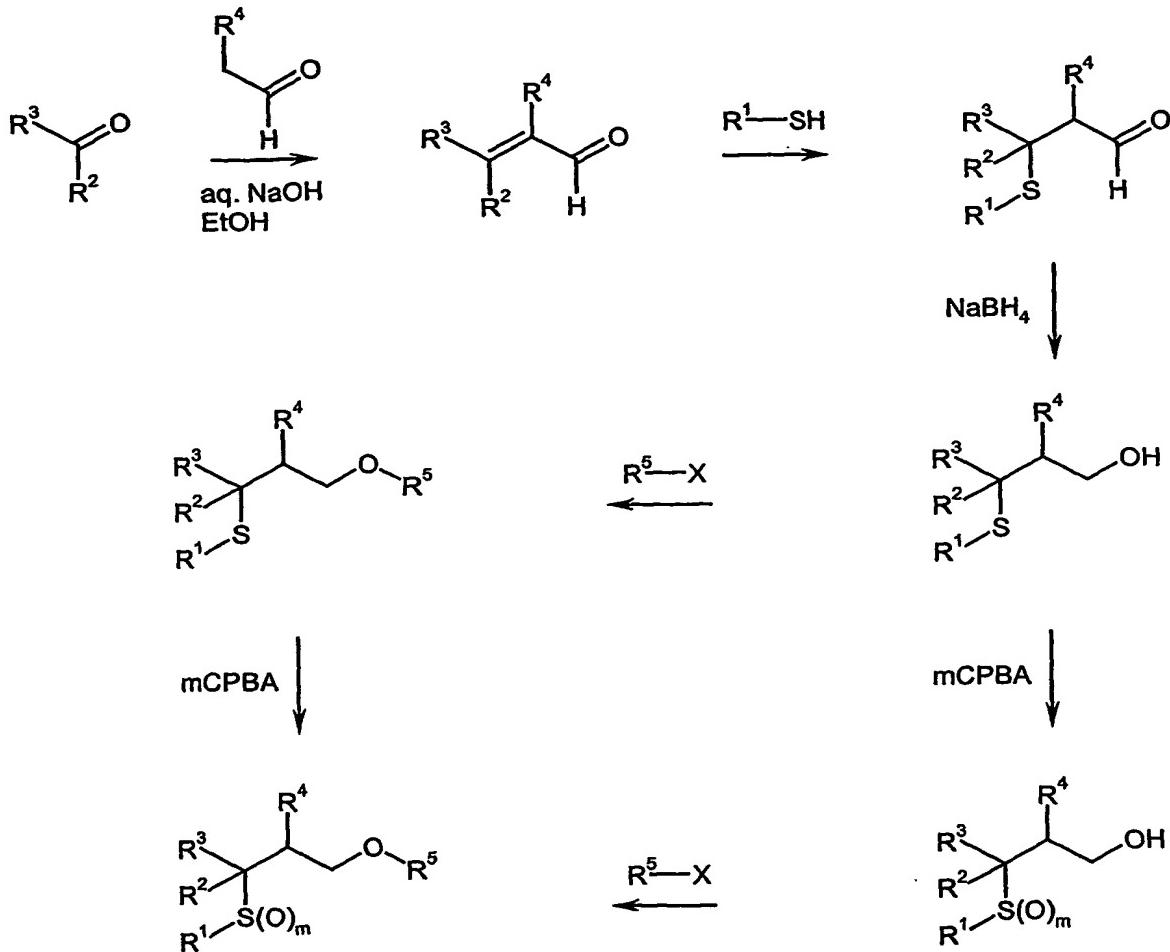
20 25 Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) bzw. (II), eingesetzt.

30 Die Acylierung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+60^{\circ}\text{C}$.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

5

Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden:

Schema

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren γ -Sekretase.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung

und/oder Prävention von neurodegenerativen Krankheiten, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen
5 Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten die in Zusammenhang mit der vermehrten Bildung, Freisetzung, Akkumulation oder Ablagerung von amyloiden Peptiden, wie z.B. A β , stehen, insbesondere zur Behandlung oder Prophylaxe der Alzheimerschen Krankheit und / oder damit einhergehender kognitiver Störungen, die beispielsweise bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimersche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz oder Schizophrenie mit Demenz.
10
15
20

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden, die die Bildung, Freisetzung, Akkumulation oder Ablagerung von amyloiden Peptiden im Gehirn verhindern. Denkbar ist in diesem Zusammenhang die Kombination mit anderen Arzneimitteln, die Hemmer der beta- oder gamma-Secretase sind, Arzneimittel die durch ihre Anwesenheit die Ablagerung von amyloiden Plaques erschweren, verzögern oder verhindern. Eine weitere Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist möglich in Kombination mit einer Therapie, die eine erhöhte Immunantwort auf amyloide Peptide bewirkt.
25
30

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden, welche die Lern- und Gedächtnisleistung steigern.

5

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

10

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

15

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

20

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

25

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

30

5 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augen-präparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

10 Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiertmittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

15 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,005 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

20 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

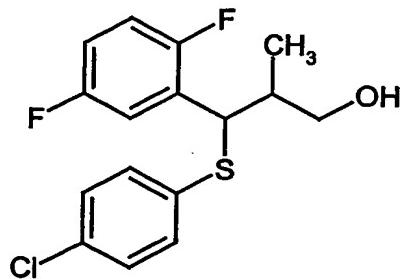
Abkürzungen:

CI	chemische Ionisation (bei MS)
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der theoretischen Ausbeute
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

5

Ausgangsverbindungen:Beispiel 1A

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



15

500 mg (3,45 mmol) 2,5-Difluorbenzaldehyd und 204 mg (3,45 mmol) Propionaldehyd werden in 3 ml Ethanol gelöst und mit 0,165 ml 10 %-iger Natronlauge versetzt und 24 h bei RT gerührt. Danach werden 712 mg (4,83 mmol) 4-Chlor-

thiophenol langsam bei RT zugegeben. Nach weiteren 20 h wird die Reaktionslösung mit 130 mg (3,45 mmol) Natriumborhydrid versetzt, wobei die Menge in zwei gleich große Portionen geteilt und im Abstand von 0,5 h zugegeben wird. Es wird 3,5 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit 10 ml Eiswasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird mit wenig Cyclohexan aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Cyclohexan/2 bis 5 % Essigsäureethylester). Die produktartigen Fraktionen werden zusammengegeben, eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 542 mg (45 % d.Th.) eines farblosen, ölichen Produktes, das aus einem Gemisch der beiden Diastereomere (jeweils ca. 50 % Anteil) besteht.

MS (Cl): $m/z = 346 [M+NH_4]^+$

1H -NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.4\text{-}7.0$ (7H), 4.8-4.5 (2H), 3.65-3.1 (2H), 2.2-2.0 (1H), 1.1 (d, 3H, Diastereomer A), 0.8 (d, 3H, Diastereomer B).

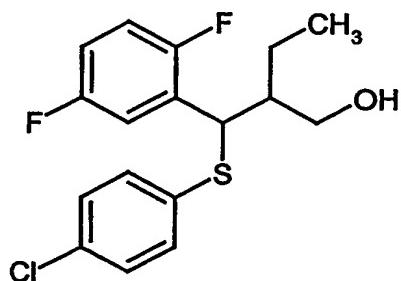
15

In analoger Weise werden erhalten:

Beispiel 2A

20

2-[[(4-Chlorphenyl)sulfanyl](2,5-difluorphenyl)methyl]-1-butanol



25

Man erhält 1,15 g (68 % d.Th.) eines farblosen, ölichen Produktes, das aus einem Gemisch der beiden Diastereomere (ca. 60 % Diastereomer A, 40 % Diastereomer B) besteht.

- 25 -

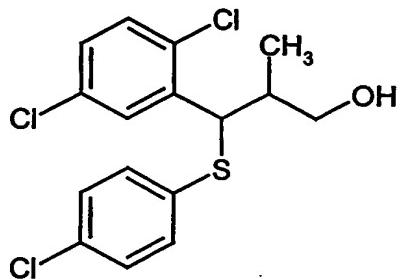
MS (CI): m/z = 360 [M+NH₄]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.4-7.0 (7H), 4.75-4.6 (2H), 3.8-3.2 (2H), 2.0-1.1 (3H), 0.9 (t, 3H, Diastereomer A), 0.8 (t, 3H, Diastereomer B).

5

Beispiel 3A

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-dichlorphenyl)-2-methyl-1-propanol



10

Ausgehend von 846 mg (4,74 mmol) 3-Fluorbenzaldehyd werden 869 mg (50 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 54 % Diastereomer A, 46 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

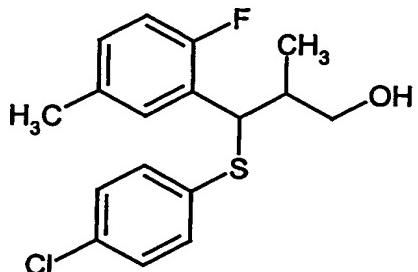
MS (CI): m/z = 378 [M+NH₄]⁺

15

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.6-7.15 (7H), 4.95-4.5 (2H), 3.7-3.2 (2H), 2.2-2.05 (1H), 1.0 (d, 3H, Diastereomer A), 0.8 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 4A

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2-fluor-5-methylphenyl)-2-methyl-1-propanol



5

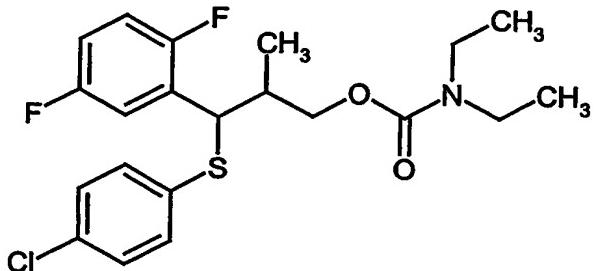
Das Produkt wird als Gemisch der Diastereomere (ca. 55 % Diastereomer A, 45 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

MS (CI): m/z = 342 [M+NH₄]⁺

10 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.3- 6.9 (7H), 4.7-4.5 (2H), 3.6-3.1 (2H), 2.2 (s, 3H), 2.15-2.05 (1H), 1.1 (d, 3H, Diastereomer A), 0.8 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 5A

15 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-N,N-diethylcarbamat



20 Eine Lösung von 304 mg (0,74 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1A) in einem Gemisch von 3,6 ml Tetrahydrofuran und 0,55 ml Acetonitril wird erst mit 62 mg (0,78 mmol) Pyridin und

anschließend bei 0°C langsam mit 182 mg (0,85 mmol) 4-Nitrophenylchlorformiat versetzt. Es wird zunächst bei RT über Nacht und anschließend 4 h bei 55°C gerührt. Bei RT wird eine Lösung von 328 mg (4,44 mmol) Diethylamin in 5 ml THF zugetropft und 3 h bei RT und anschließend 3 h bei 50°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird zuerst an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Cyclohexan/1 bis 5 % Essigsäureethylester) und anschließend per HPLC nachgereinigt. Man erhält 122 mg (38 % d.Th.) eines farblosen, ölichen Produktes, das aus einem Gemisch der beiden Diastereomere (ca. 55 % Diastereomer A, 45 % Diastereomer B) besteht.

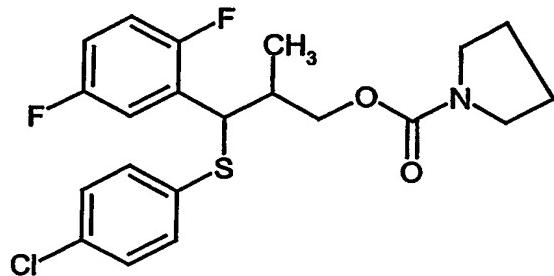
MS (ESI): m/z = 428 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.4-7.0 (7H), 4.6-4.5 (1H), 4.2-3.7 (2H), 3.25-3.1 (4H), 2.4 (1H), 1.1 (d, 3H, Diastereomer A), 1.1-0.95 (6H), 0.85 (d, 3H, Diastereomer B).

In analoger Weise wird erhalten:

Beispiel 6A

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-1-pyrrolidin-carboxylat



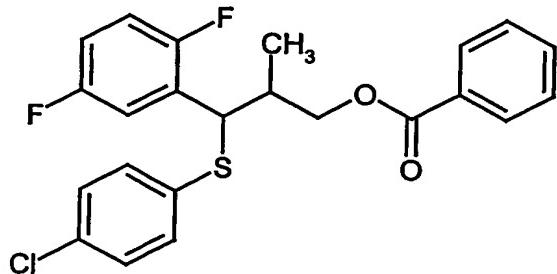
Man erhält 540 mg eines farblosen, ölichen Produktes (87 % d.Th.), das aus einem Gemisch der beiden Diastereomere (ca. 60 % Diastereomer A, 40 % Diastereomer B) besteht.

MS (ESI): $m/z = 426 [M+H]^+$

⁵ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.4\text{-}7.0$ (7H), 4.6-4.5 (1H), 4.2-3.7 (2H), 3.25-3.1 (4H), 2.55-2.35 (1H), 1.8 (4H), 1.15 (d, 3H, Diastereomer A), 0.9 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 7A

10 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropylbenzoat



15 Eine Lösung von 86 mg (0,26 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1A) in 0,5 ml Pyridin wird bei RT mit 55 mg (0,39 mmol) Benzoylchlorid versetzt und 2 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit 2 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und per präparativer HPLC gereinigt. Es werden 78 mg (69 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 50 % Diastereomer A, 50 % Diastereomer B) erhalten.

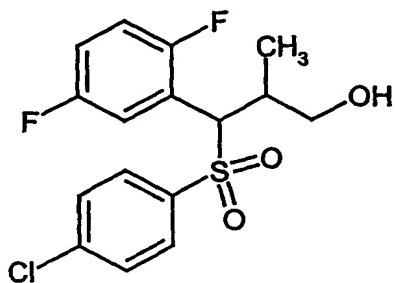
20 MS (CI): $m/z = 450 [M+\text{NH}_4]^+$

²⁵ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.0\text{-}7.0$ (12H), 4.75-4.65 (1H), 4.55-4.0 (2H), 2.7-2.5 (1H), 1.3 (d, 3H, Diastereomer A), 1.0 (d, 3H, Diastereomer B).

Herstellungsbeispiele:

Beispiel 1

5 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorophenyl)-2-methyl-1-propanol



10 3,75 g (10,94 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorophenyl)-2-methyl-1-

propanol (Beispiel 1A) werden in 60 ml Methylenechlorid gelöst und bei RT langsam mit 5,40 g (70 % rein; 21,9 mmol) meta-Chlorperbenzoësäure versetzt. Nach zwei Stunden wird die Reaktionslösung mit 200 ml 2,5 %-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Cyclohexan/2 bis 20 % Essigsäureethylester). Es werden 3,7 g (90 % rein per HPLC, 84 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 45 % Diastereomer A, 55 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten. Durch nochmalige Chromatographie kann 100 % reines Produkt erhalten werden.

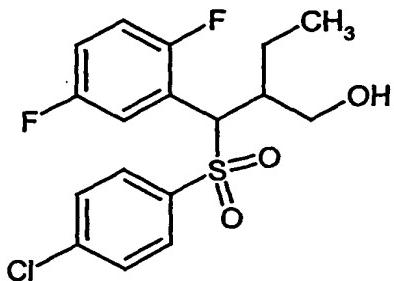
15 MS (CI): m/z = 378 [M+NH4]⁺

20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.6 (s, 2H), 7.5 (s, 2H), 7.4-7.0 (3H), 4.95-4.6 (2H), 3.65-3.0 (2H), 2.7-2.5 (1H), 1.4 (d, 3H, Diastereomer A), 0.95 (d, 3H, Diastereomer B).

25 In analoger Weise werden erhalten:

Beispiel 2

2-[[(4-Chlorphenyl)sulfonyl](2,5-difluorphenyl)methyl]-1-butanol



5

Durch Oxidation von 1,14 g 2-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl](2,5-difluorphenyl)methyl]-1-butanol (Beispiel 2A) werden 915 mg (77 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 60 % Diastereomer A, 40 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

10

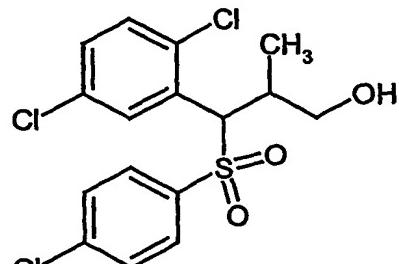
MS (CI): $m/z = 392 [M+NH_4]^+$

1H -NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.6-7.5$ (4H), 7.4-6.95 (3H), 5.0-4.5 (2H), 3.85-3.0 (2H), 2.6-2.4 (1H), 2.0-1.0 (2H), 0.95 (t, 3H, Diastereomer A), 0.85 (t, 3H, Diastereomer B).

15

Beispiel 3

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-dichlorphenyl)-2-methyl-1-propanol



20

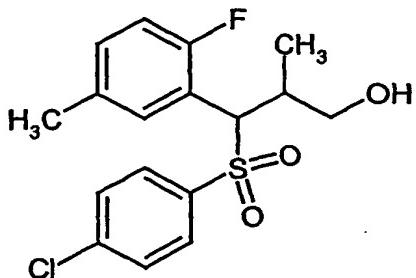
Durch Oxidation von 855 mg (80 % rein, 1,89 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-dichlorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 3A) werden 550 mg (74 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 60 % Diastereomer A, 40 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

5 MS (CI): $m/z = 410 [M+NH_4]^+$

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.7\text{-}7.25$ (7H), 5.15-4.65 (2H), 3.7-2.95 (2H), 2.85-2.5 (1H), 1.4 (d, 3H, Diastereomer A), 0.9 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 4

10 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2-fluor-5-methylphenyl)-2-methyl-1-propanol



15 Durch Oxidation von 740 mg (80 % rein, 1,89 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2-fluor-5-methylphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 4A) werden 550 mg (70 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 57 % Diastereomer A, 43 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

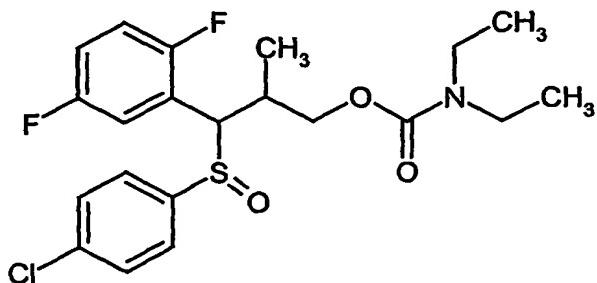
MS (CI): $m/z = 374 [M+NH_4]^+$

20 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.6\text{-}6.7$ (7H), 4.9-4.6 (2H), 3.55-3.0 (2H), 2.75-2.55 (1H), 2.35-2.25 (3H), 1.4 (d, 3H, Diastereomer A), 0.95 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 5

3-[(4-Chlorphenyl)sulfinyl]-3-(2,5-difluorophenyl)-2-methylpropyl-N,N-diethylcarbamat

5



100 mg (0,23 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorophenyl)-2-methylpropyl-N,N-diethylcarbamat (Beispiel 5A) werden in 1,5 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0°C langsam mit 58 mg (70 % rein; 0,23 mmol) meta-Chlorperbenzoësäure versetzt. Nach 30 Minuten wird die Reaktionslösung mit 5 ml 2,5 %-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt. Alle Fraktionen mit korrekter Molmasse laut LC/MS, die eines der Produkt-Isomeren enthalten, werden vereinigt. Es werden 82 mg (79 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der vier Diastereomere als farbloses Öl erhalten.

15

MS (CI): m/z = 461 [M+NH₄]⁺

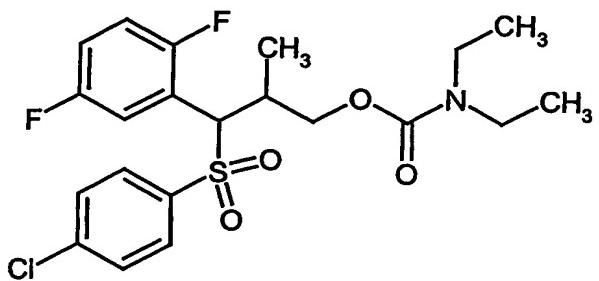
20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.65-6.8 (7H), 4.6-4.5 (1H), 5.0-3.5 (3H), 3.4-3.0 (4H), 2.9-2.6 (1H), 1.6-0.8 (9H).

Beispiel 6

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-N,N-diethylcarbamat

5



Analog zur Durchführung der Oxidation in Beispiel 1 werden ausgehend von 800 mg (1,87 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-N,N-diethylcarbamat (Beispiel 5A) insgesamt 676 mg (77 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 54 % Diastereomer A, 46 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

10

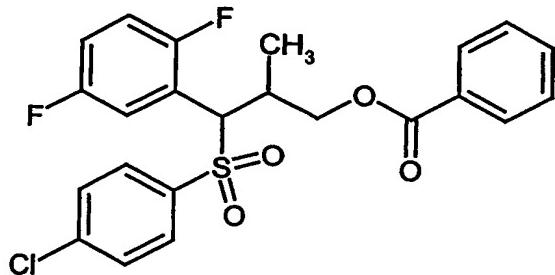
MS (ESI): m/z = 460 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.7-7.5 (4H), 7.5-6.9 (3H), 4.9-4.65 (1H), 4.2-3.55 (2H), 3.3-2.8 (5H), 1.45 (d, 3H, Diastereomer A), 1.15-0.9 (6H Diastereomer A und B + 3H Diastereomer B).

15

Beispiel 7

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropylbenzoat



5

Analog zur Durchführung der Oxidation in Beispiel 1 werden ausgehend von 65 mg (0,15 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropylbenzoat (Beispiel 7A) insgesamt 59 mg (84 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 46 % Diastereomer A, 54 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

10

MS (CI): m/z = 450 [M+NH₄]⁺

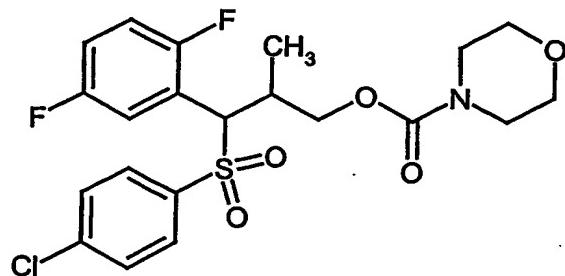
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.0-6.9 (12H), 5.1-4.9 (1H), 4.5-3.9 (2H), 3.2-3.05 (1H), 1.55 (d, 3H, Diastereomer A), 1.1 (d, 3H, Diastereomer B).

15

Beispiel 8

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-4-morpholin-carboxylat

20



Analog der Vorschrift in Beispiel 5A werden ausgehend von 70 mg (0,19 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1) insgesamt nach Reinigung über präparative HPLC 26 mg (28 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 40 % Diastereomer A, 60 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

5

MS (ESI): $m/z = 474 [M+H]^+$

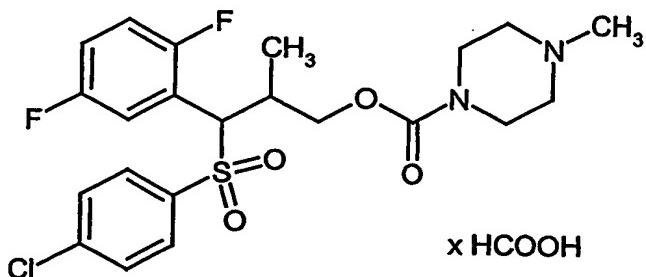
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.65\text{-}7.3$ (4H), 7.2-6.8 (3H), 4.9-4.7 (1H), 4.35-3.8 (2H), 3.7-3.55 (4H), 3.45-3.3 (4H), 3.15-3.0 (1H), 1.5 (d, 3H, Diastereomer A), 1.1 (d, 3H, Diastereomer B).

10

Beispiel 9

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-4-methyl-1-piperazincarboxylat-Formiatsalz

15



Analog der Vorschrift in Beispiel 5A werden ausgehend von 70 mg (0,19 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1) insgesamt nach Reinigung über präparative HPLC 20 mg (19 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 50 % Diastereomer A, 50 % Diastereomer B) als Ameisensäure-Salz (aus der HPLC) erhalten.

20

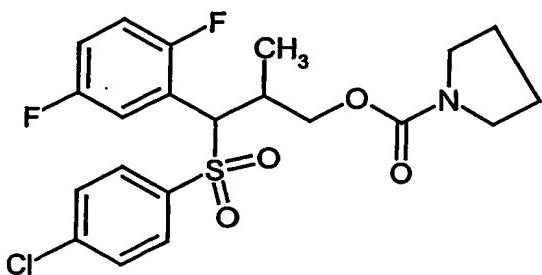
MS (ESI): $m/z = 487 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.2$ (1H, Formiat), 7.65-7.3 (4H), 7.2-6.8 (3H), 4.9-4.7 (1H), 4.35-3.8 (2H), 3.6-3.5 (4H), 3.15-3.0 (1H), 2.9-2.7 (4H), 2.6 (3H), 1.5 (d, 3H, Diastereomer A), 1.1 (d, 3H, Diastereomer B).

25

Beispiel 10

5 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-1-pyrrolidin-carboxylat



10 Analog der Vorschrift zur Oxidation in Beispiel 1 werden ausgehend von 85 mg (0,2 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-1-pyrrolidin-carboxylat (Beispiel 6A) insgesamt nach Reinigung über präparative HPLC 72 mg (79 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 43 % Diastereomer A, 47 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

15 MS (ESI): m/z = 458 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.7-6.9 (7H), 4.9-4.7 (1H), 4.15-3.6 (2H), 3.3-3.1 (4H), 3.05-2.9 (1H), 1.9-1.7 (4H), 1.45 (d, 3H, Diastereomer A), 1.0 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 10-1

20

Aus dem Gemisch der Diastereomere des Beispiels 10 kann durch weitere Auf-trennung mittels präparativer HPLC (Chromasil 100C18, Laufmittel 50 Vol.-% Acetonitril/50 Vol.-% Wasser) als zuerst eluierende Komponente das reine Diaste-reomer A gewonnen werden.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.6 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 4.7 (d, J=9Hz, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.3-3.1 (4H), 3.0 (m, 1H), 1.9-1.7 (4H), 1.45 (d, 3H).

5

Beispiel 10-2

Aus dem Gemisch der Diastereomere des Beispiels 10 kann durch weitere Auf trennung mittels präparativer HPLC (Chromasil 100C18, Laufmittel 50 Vol.-% Acetonitril/50 Vol.-% Wasser) als zweite Komponente das reine Diastereomer B gewonnen werden.

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.65 (m, 4H), 7.4 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.85 (d, J=7Hz, 1H), 4.1-3.95 (2H), 3.2-3.1 (4H), 2.95 (m, 1H), 1.85-1.7 (4H), 1.0 (d, 3H).

15

Beispiel 10-3

Aus dem Diastereomer des Beispiels 10-1 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AS, Laufmittel 87 % iso-Hexan/13% Ethanol) das schneller eluierende Enantiomer 1 gewonnen werden.

20

Beispiel 10-4

25

Aus dem Diastereomer des Beispiels 10-1 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AS, Laufmittel 87 Vol.-% iso-Hexan/13 Vol.-% Ethanol) das später eluierende Enantiomer 2 gewonnen werden.

Beispiel 10-5

Aus dem Diastereomer des Beispiels 10-2 kann durch weitere Auf trennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AS, Laufmittel 87 % iso-Hexan/13 % Ethanol) das schneller eluierende Enantiomer 3 gewonnen werden.

5

Beispiel 10-6

10

Aus dem Diastereomer des Beispiels 10-2 kann durch weitere Auf trennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AS, Laufmittel 87 % iso-Hexan/13 % Ethanol) das dem Beispiel 10-5 komplementäre, später eluierende Enantiomer 4 gewonnen werden.

Die *in vitro*-Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Bestimmung der Inhibition der Freisetzung von A-beta in Zellkultur

5 **a) Zellkultur**

Um die Inhibition der A β Freisetzung messen zu können, wurden humane Zelllinien (H4, HEK293) erzeugt, die stabil die 695 Aminosäuren-lange, neuronale Splicevariante von humanem APP überexprimieren. Um die Menge an generiertem A β weiter zu erhöhen, wurde zusätzlich die familiäre Alzheimerdoppelmutation „Swedish“ eingeführt, bei der die Lysin- und Methioninreste an den Positionen 595 bzw. 596 des Moleküls APP695 durch die Aminosäuren Asparagin und Leucin ersetzt sind. Die Zellen wurden in „Dulbecco's Modified Eagles Medium“ (DMEM, mit 4500 mg/l Glucose; 110 mg/l Natriumpyruvat); 5 Vol.-% foetales Kälberserum (FKS); 1 % nicht-essentielle Aminosäuren) kultiviert, dem der Selektionsmarker Geniticide G418 zugesetzt war (alle Zellkulturmethoden wurden nach Standardmethoden durchgeführt; Sambrook, J., Fritsch, E. F., and Maniatis, T. (1989). Molecular cloning: A laboratory manual. Cold Spring Harbour Laboratory Press.). Um die Wirkung von Substanzen auf die Inhibition der Prozessierung von APP zu testen, wurden ca. 20000 Zellen in eine 96 Multititterplatte verdünnt. Am nächsten Tag wurde das Kultumedium entfernt und durch biotin- und serumfreies Medium ersetzt, in das die Substanzen so verdünnt wurden, dass eine Konzentration von 10 μ M bei einem Dimethylsulfoxid (DMSO)-Gehalt von 0,5 % erreicht wurde. Als Kontrolle diente 0,5 % DMSO. Von Substanzen, die eine Inhibition der Ab-Generierung zeigten wurden darüber hinaus auch Dosis-Wirkungsbeziehungen durch Verwendung unterschiedlicher Konzentrationen untersucht. Nach 16 h wurde der Überstand abgenommen und analysiert.

b) Detektion von A β mit dem IGEN-Analyzer

Für die Detektion der Gesamtmenge an A β wurden die folgenden Komponenten verwendet: 50 μ l Zellkulturüberstand wurden mit 25 μ l biotinyliertem Antikörper 5 4G8 (erkennt den Aminosäure 17-25 von A β), 25 μ l Rutheniumkomplex-markiertem Antikörper 6E10 (erkennt den N-Terminus von A β) und 50 μ l magnetischen Streptavidin-gekoppelten Kugelchen versetzt. Für die Detektion von A β 40 wurden die folgenden Komponenten verwendet: 50 μ l Zellkulturüberstand wurden mit 25 μ l 10 biotinyliertem Antikörper G2-10 (erkennt den C-Terminus von A β 40), 25 μ l Rutheniumkomplex-markiertem Antikörper W02 (erkennt den N-Terminus von A β) und 50 μ l magnetischen Streptavidin-gekoppelten Kugelchen versetzt. Parallel wurde eine Verdünnungsreihe mit synthetischem A β 40 angesetzt. Die Proben wurden bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend mit Hilfe des IGEN-Analyzers gemessen. Typischerweise wurden in mindestens zwei unabhängigen Experimenten 15 jede Probe dreimal gemessen. Die verwendeten Antikörper und Lösungen wurden nach den Vorschriften des Herstellers des Analyzers, der Firma IGEN, Inc. (Gaitersburg, Maryland, USA), vorbereitet. Die Messung wurde ebenfalls nach Angaben des Herstellers durchgeführt.

Beispielsweise zeigen die Beispiele 2, 6 und 7 in diesem Test IC₅₀-Werte von 20 750 nM, 350 nM bzw. 690 nM.

Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) und 2 mg Magnesiumstearat. Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10

Herstellung:

15 Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Pesskraft von 15 kN verwendet.

15

20 Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

25

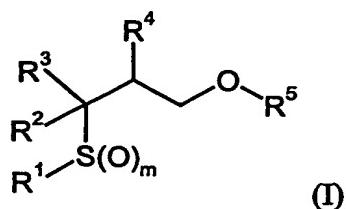
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



in welcher

R¹ und R² unabhängig voneinander für Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl,
10 Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert ist, stehen,

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen,

15

m für 1 oder 2 steht,

und

20

R⁵ für Wasserstoff steht,

für einen Rest der Formel CO-NR⁶R⁷ steht,

worin R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl
25 bedeuten, oder

worin die Gruppe NR⁶R⁷ einen über ein Stickstoffatom gebundenen, 4- bis 10-gliedrigen Heterocyclen-Rest bedeutet,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Heteroaryl und Heterocyclyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

und wobei Heterocyclyl gegebenenfalls benzo-substituiert ist,

für einen Rest der Formel CO-OR⁸ steht,

worin R⁸ (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet,

wobei Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

15

oder

für einen Rest der Formel CO-R⁹ steht,

20

worin R⁹ (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet,

25

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

5

R¹ für 2-Fluoro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

10

R² für 4-Chloro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

15

R³ für Wasserstoff steht,

R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

m für 1 oder 2 steht,

und

20

R⁵ für einen Rest der Formel CO-NR⁶R⁷ steht,

worin R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder Benzyl bedeuten,

oder

worin die Gruppe NR⁶R⁷ Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Thiomorpholin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl bedeutet.

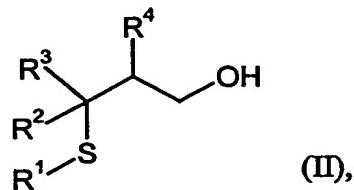
25

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

30

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



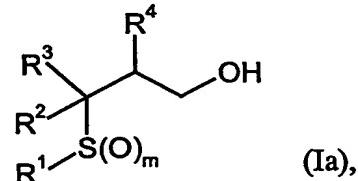
5

in welcher

 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

10

zunächst mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

5

 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben

und

m für 1 oder 2 steht,

20

überführt und diese dann gegebenenfalls in einem Acylierungsschritt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III),

25

 $\text{R}^{5a}-\text{X}$ (III)

in welcher

R^{5a} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung von R^5 mit der Ausnahme von Wasserstoff hat,

5

und

X für eine geeignete Abgangsgruppe steht,

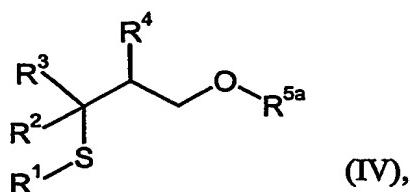
10

umsetzt,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) zunächst gegebenenfalls mit Verbindungen der Formel (III), gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

15



(IV),

in welcher

20

R^1, R^2, R^3, R^4 und R^{5a} die oben angegebene Bedeutung haben,

25

überführt und dann die Verbindungen der Formeln (II) bzw. (IV) mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels umsetzt.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.
6. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Alzheimerschen Krankheit.
7. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Alzheimerschen Krankheit
8. Verfahren zur Bekämpfung der Alzheimerschen Krankheit in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2.

Phenylsulfoxide und -sulfone

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft Phenylsulfoxide und -sulfone und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit.